

PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願



(51) 国際特許分類7 C07D 213/89, A61K 31/4409, A61J 3/02, A61P 35/00	A1	(11) 国際公開番号 WO00/64875 (43) 国際公開日 2000年11月2日(02.11.00)
(21) 国際出願番号 PCT/JP00/02616 (22) 国際出願日 2000年4月21日(21.04.00) (30) 優先権データ 特願平11/116810 1999年4月23日(23.04.99) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 日本新薬株式会社(NIPPON SHINYAKU CO., LTD.)(JP/JP) 〒601-8550 京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地 Kyoto, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 幸 哲夫(YUKI, Tetuo)(JP/JP) 〒621-0012 京都府亀岡市大井町並河三丁目17-4 Kyoto, (JP) 渡辺修二(WATANABE, Shuji)(JP/JP) 〒524-0022 滋賀県守山市守山五丁目8-3 サムズ守山507号 Shiga, (JP) 工藤 等(KUDO, Hitoshi)(JP/JP) 〒520-0002 滋賀県大津市際川三丁目12-24 Shiga, (JP)		(81) 指定国 CA, CN, JP, KR, MX, RU, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) 添付公開書類 国際調査報告書 請求の範囲の補正の期限前の公開 ; 補正書受領の際には再公開される。
(54)Title: METHOD FOR PULVIRIZING TO FINE POWDER (54)発明の名称 微粉化法 (57) Abstract A method for pulverizing (E)-4-[2-[2-[N-acetyl-N-(4-methoxybenzenesulfonyl)amino]phenyl]ethenyl]pyridine-1-oxide to a fine powder, characterized as pulverizing it by means of an open-circuit grinding machine, for example, to a powder which has an average particle diameter in the range of 1 to 25 μm and contains particles having a particle diameter of 50 μm or more in an amount of 2 % or less. The method can be used for pulverizing the compound to a fine powder while maintaining the crystal form of the compound.		

(57)要約

本発明の目的は、(E)-4-[2-[2-[N-アセチル-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]フェニル]エテニル]ピリジン 1-オキシドの結晶形を保持しつつ微粉碎する方法を提供することにある。

本発明は、上記化合物を開回路粉碎方式の粉碎機により、例えば、平均粒子径が1~25 μ mの範囲内であって、50 μ m以上の粒子径のものが2%以下となるまで微粉碎することを特徴とする当該化合物の微粉碎法に関するものである。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AG	アンティグア・バーブーダ	DZ	アルジェリア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AL	アルバニア	EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AU	オーストラリア	FR	フランス	LS	レソト	SK	スロヴァキア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BE	ベルギー	GE	グルジア	MA	モロッコ	TD	チャード
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BJ	ベナン	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR	トルコ
BY	ベラルーシ	GW	ギニア・ビサオ		共和国	TT	トリニダード・トバゴ
CA	カナダ	HR	クロアチア	ML	マリ	TZ	タンザニア
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
CH	スイス	IE	アイルランド	MW	マラウイ	US	米国
CI	コートジボアール	IL	イスラエル	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CM	カメルーン	IN	インド	MZ	モザンビーク	VN	ベトナム
CN	中国	IS	アイスランド	NE	ニジェール	YU	ユーゴスラヴィア
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NL	オランダ	ZA	南アフリカ共和国
CU	キューバ	JP	日本	NO	ノルウェー	ZW	ジンバブエ
CY	キプロス	KE	ケニア	NZ	ニュージーランド		
CZ	チェコ	KG	キルギスタン	PL	ポーランド		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク	KR	韓国	RO	ルーマニア		

明 細 書 微 粉 化 法

技 術 分 野

本発明は、優れた抗癌作用を有する既知の(E)-4-〔2-〔2-〔N-アセチル-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ〕フェニル〕エテニル〕ピリジン 1-オキシド(以下「本化合物」という)の微粉化法に関するものである。

本化合物自身、及び上記有用性については、例えば、PCT W095/27699 公報に詳述されている。

背 景 技 術

難溶性薬物の生体内吸収性、溶解性、含量均一性、AUC(生物学的利用率)等を高めるためには、一般に当該薬物を微粒子化することが望ましいと考えられる。実際、難溶性薬物を錠剤等の製剤形態で提供する場合には、微粒子化されることが多いと思われる。

この微粒子化のための粉碎方式としては、大別して開回路粉碎方式と閉回路粉碎方式とがある。開回路粉碎方式は、粉碎対象物を、例えば、1分以内に数回、あるいは、実質的に1回だけ粉碎処理部を通してさせて粉碎する方式であり、閉回路粉碎方式は、粉碎対象物を比較的長い時間に多数回粉碎処理部を通してさせて粉碎する方式である。

一方、一般に薬物は、無晶形よりも結晶状態の方が熱力学的に通常安定に存在しうるので、薬物の安定性を考慮し、特段の事情がなければ、微粉碎後の薬物は、結晶状態で提供することが望ましいと考えられる。

発 明 の 開 示

本発明の目的は、本化合物の結晶形を保持しつつ微粉碎する方法、結晶状態を保持した本化合物の微粉化体等を提供することにある。

本発明者らは、鋭意検討の結果、本化合物を開回路粉碎方式の粉碎

機を用いて微粉碎すれば、上記目的を解決しうることを見出し、本発明を完成した。

従って、本発明として、本化合物を開回路粉碎方式の粉碎機により微粉碎することを特徴とする当該化合物の微粉化法を挙げることができる。

本発明で用い得る開回路粉碎方式の粉碎機としては、例えば、高速回転衝撃式粉碎機、気流式粉碎機を挙げることができる。

本化合物の微粉化は、平均粒子径が $1 \sim 25 \mu\text{m}$ の範囲内であって、 $50 \mu\text{m}$ 以上の粒子径のものが 2% 以下となるまで行うのが適当であり、 $5 \sim 20 \mu\text{m}$ の範囲内であって、 $50 \mu\text{m}$ 以上の粒子径のものが 1% 以下又は 0% となるまで行うのが好ましい。このことから、平均粒子径が $1 \sim 25 \mu\text{m}$ の範囲内であって、 $50 \mu\text{m}$ 以上の粒子径のものが 2% 以下、好ましくは平均粒子径が $5 \sim 20 \mu\text{m}$ の範囲内であって、 $50 \mu\text{m}$ 以上の粒子径のものが 1% 以下又は 0% の結晶性本化合物（以下「本発明微粉化物」という）も本発明として挙げることができる。

高速回転衝撃式粉碎機を用いる場合には、用いる機種や薬物ロット等によって異なるが、 $10,000\text{rpm}$ 以上の回転数で粉碎処理するのが適当であり、 $20,000\text{rpm}$ 以上の回転数で粉碎処理するのが好ましい。気流式粉碎機を用いる場合には、 $0.5 \sim 50\text{m}^3/\text{min}$ の範囲内の空気量で $3 \sim 7\text{kg}/\text{cm}^2$ の範囲内の圧力で粉碎処理するのが適当であり、 $10 \sim 45\text{m}^3/\text{min}$ の範囲内の空気量、 $5 \sim 6\text{kg}/\text{cm}^2$ の範囲内の圧力で粉碎処理するのが好ましい。

本発明の微粉化は、例えば、本化合物を開回路粉碎方式の粉碎機に適当な供給速度（例、 $10\text{g} \sim 1,000\text{kg}/\text{hr}$ ）で供給し、粉碎処理することにより容易に行うことができる。

本発明微粉化物は、本化合物と同様、医薬として使用することができる、本発明微粉化物を有効成分とする医薬組成物は、例えば、肺癌、乳癌、消化器癌、前立腺癌、血液癌等に対して抗癌剤として使用する

ことができる。

本発明微粉化物を有効成分とする医薬組成物（以下「本発明組成物」という）は、本発明微粉化物をそのまま又は医薬的に許容される無毒性かつ不活性の担体中に、例えば0.1 %～99.5 %、好ましくは0.5 %～90 %を含有することにより製造することができ、人を含む動物に投与することができる。

上記担体としては、固形、半固形、又は液状の希釈剤、充填剤、及びその他の処方用の助剤一種以上が用いられる。本発明組成物は、投与単位形態で投与することが望ましい。本発明組成物は、経口投与、組織内投与、局所投与（経皮投与、点眼、経鼻等）又は経直腸的に投与することができ、特に経口投与が好ましい。これらの投与方法に適した剤形で投与されるのはもちろんである。

医薬としての本発明微粉化物の投与量としては、年齢、体重等の患者の状態、投与経路、病気の性質と程度、適応症等を考慮した上で調整することが望ましいが、通常、成人1日あたり1 mg～500mgの範囲内が、好ましくは、2.5mg～200mgの範囲内が適当である。場合によっては、これ以下でも足りるし、また逆にこれ以上の投与量を必要とすることもある。また1日2～4回に分割して投与することもできる。

発明を実施するための最良の形態

以下に、実施例、比較例、試験例を示して本発明を更に詳述する。

実施例 1

本化合物の原末50g（平均粒子径 $25.9\mu\text{m}$ ）を開回路粉碎方式の高速回転衝撃式粉碎機であるピンミル（スタッドミル63C, ホソカワミクロンKK）に原料供給スクリーにより100g/hrの供給速度で投入しながら、電源200V、回転数20,000rpmの条件で粉碎した後、回収瓶にて粉碎品（本発明微粉化物）44.2gを回収した。

実施例 2

本化合物の原末230g（平均粒子径 $24.2\mu\text{m}$ ）を開回路粉碎方式の高

速回転衝撃式粉碎機であるハンマーミル（サンプルミルAP-S，ホソカワミクロンKK）に原料供給スクリーにより100g/hrの供給速度で投入しながら、電源200V、回転数11,700rpmの条件で粉碎した後、回収瓶にて粉碎品（本発明微粉化物）205.9gを回収した。

比較例 1

本化合物の原末2g（平均粒子径 $25.9\mu\text{m}$ ）を閉回路粉碎方式の粉碎機である遊星ボールミル（P-7，フリッチュ・ジャパンKK）の容器（メノウ製25ml容器、有効容量10ml、ボール数10個、ボールの直径12mm）に入れ、回転数2,480rpmで2時間粉碎し、粉碎品1.4gを得た。途中、粉碎30分後と60分後の時点で、粉碎品を掻きだし、メノウ乳鉢で解砕した後、粉碎品の約0.2gをサンプリングした。

試験例 1 粒子径の測定

各粉碎前の本化合物と実施例1、2、及び比較例1で得られた本化合物の粉碎品各20mgを試験管に取り、これにシリコンオイル（信越化学工業社製）5mlを加え、卓上型ミキサーで20秒間攪拌し、さらに卓上型超音波洗浄器（UT-51N，シャープ社製）で5分間分散した後、超遠心式自動粒度分布測定装置（CAPA-700，堀場製作所製）で粒子径分布を測定した。その結果を表1に示す。

（以下余白）

表 1

表 1

		粉碎前	粉碎後
実施例 1	平均	25.9 \pm 43.3 μ m	9.7 \pm 4.3 μ m
	30 μ m 以上 50 μ m 以上	35.5% 20.4%	0% —
実施例 2	平均	24.2 \pm 31.2 μ m	15.2 \pm 6.8 μ m
	30 μ m 以上 50 μ m 以上	26.6% 12.8%	6.8% 0%
比較例 1	粉 碎 前		
	平均	25.9 \pm 43.3 μ m	
	30 μ m 以上 50 μ m 以上	35.5% 20.4%	
	粉 碎 後		
	30分後 平均	15.1 μ m	
	60分後 平均	12.4 μ m	
	120分後 平均 30 μ m 以上 50 μ m 以上	10.7 \pm 4.5 μ m 0% —	

試験例 2 結晶状態の確認

粉碎前の本化合物と実施例 1、2、及び比較例 1 で得られた本化合物の粉碎品について、粉末 X 線回折装置 (RAD-2B 型、理学電機社製) で粉末 X 線回折パターンを測定した。その結果を図 1 ～ 図 3 に示す。

図面から明らかなように、開回路粉碎方式の粉碎機で微粉碎した粉碎品は、X 線回折ピークを示し、結晶形が保持されていた。一方、閉回路粉碎方式の粉碎機で微粉碎した粉碎品は、粉碎時間が増加すると共に X 線回折ピークが消失し、粉碎時間 60 分以上では X 線回折ピークが見られず非晶質体に変化していた。

試験例 3 投与実験 (in vivo)

本化合物の未粉碎品、及び実施例 1 で得られた粉碎品 (本発明微粉化物) について、表 2 に示す物理混合品処方により本発明微粉化物を含有するカプセル剤を調製し、カニクイザル (雄、年齢 6 ～ 9 歳) 4 匹に経口投与し、経時的に採血して血漿中の本化合物の代謝物 ((E)-

4 - [2 - [2 - [N - (4 - メトキシベンゼンスルホニル) アミノ] フェニル] エテニル] ピリジン 1 - オキシド) 濃度を H P L C 法により測定した。その結果を図 4 に示す。

表 2 (物理混合品処方)	
本発明微粉化物	3 0 0 m g
乳糖	1 0 3 m g
デンプン	4 4 . 5 m g
アビセル®	3 5 m g
ヒドロキシプロピルセルロースSL	1 5 m g
ステアリン酸マグネシウム	2 . 5 m g
合 計	5 0 0 m g

図 2 から明らかなように、本化合物を微粉砕することにより本化合物の血漿中濃度を有意に高めることができた。

図面の簡単な説明

図 1 は、実施例 1 に係る X 線回折パターンを表す。図中、上段は粉砕後の X 線回折パターンを、下段は粉砕前の X 線回折パターンを、それぞれ表す。横軸は回折角 (°)、縦軸は強度 (cps) を示す。

図 2 は、実施例 2 に係る X 線回折パターンを表す。図中、上段は粉砕後の X 線回折パターンを、下段は粉砕前の X 線回折パターンを、それぞれ表す。横軸は回折角 (°)、縦軸は強度 (cps) を示す。

図 3 は、比較例 1 に係る X 線回折パターンを表す。図中、最下段は粉砕前の X 線回折パターンを、下段から 2 番目は粉砕 30 分後の X 線回折パターンを、上段から 2 番目は粉砕 60 分後の X 線回折パターンを、最上段は粉砕 120 分後の X 線回折パターンを、それぞれ表す。横軸は回折角 (°)、縦軸は強度 (cps) を示す。

図 4 は、本化合物の代謝物の血漿中濃度推移を表す。—○— は、本発明により微粉砕した本化合物 (本発明微粉化物) に関する結果を、—●— は、粉砕前の本化合物に関する結果を、それぞれ表す。横軸は時間 (時間) を、縦軸は代謝物の血漿中濃度 (μg/ml) を示す。

請求の範囲

1. (E)-4-[2-[2-[N-アセチル-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]フェニル]エテニル]ピリジン 1-オキシドを開回路粉碎方式の粉碎機により微粉碎することを特徴とする当該化合物の微粉化法。

2. 開回路粉碎方式の粉碎機が、高速回転衝撃式粉碎機、又は気流式粉碎機である請求項1記載の微粉化法。

3. 前記薬物を平均粒子径が1~25 μ mの範囲内であって、50 μ m以上の粒子径が2%以下となるまで微粉碎することを特徴とする請求項1又は2記載の微粉碎法。

4. 平均粒子径が1~25 μ mの範囲内であって、50 μ m以上の粒子径が2%以下である結晶性(E)-4-[2-[2-[N-アセチル-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]フェニル]エテニル]ピリジン 1-オキシド。

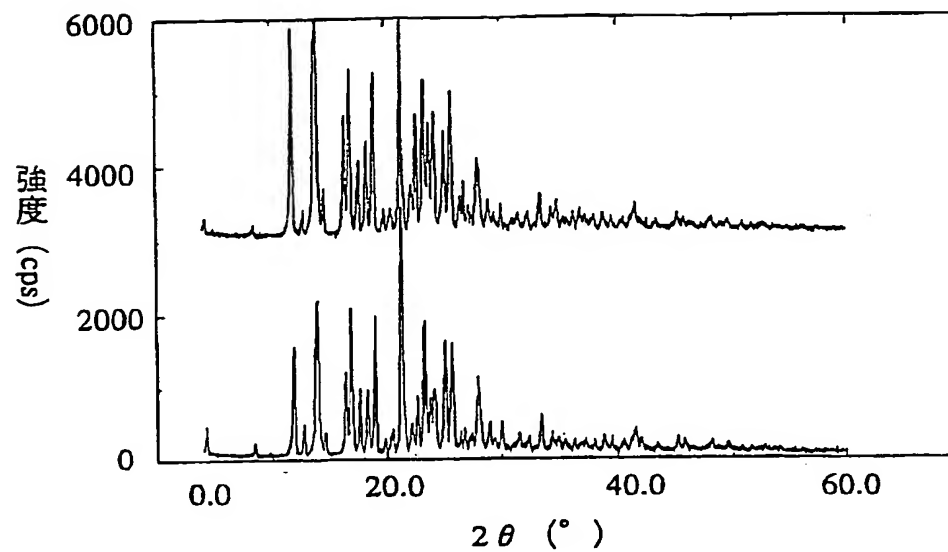
5. 請求項4記載の結晶性(E)-4-[2-[2-[N-アセチル-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]フェニル]エテニル]ピリジン 1-オキシドを有効成分とする医薬組成物。

6. 請求項4記載の結晶性(E)-4-[2-[2-[N-アセチル-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]フェニル]エテニル]ピリジン 1-オキシドを有効成分とする抗癌剤。

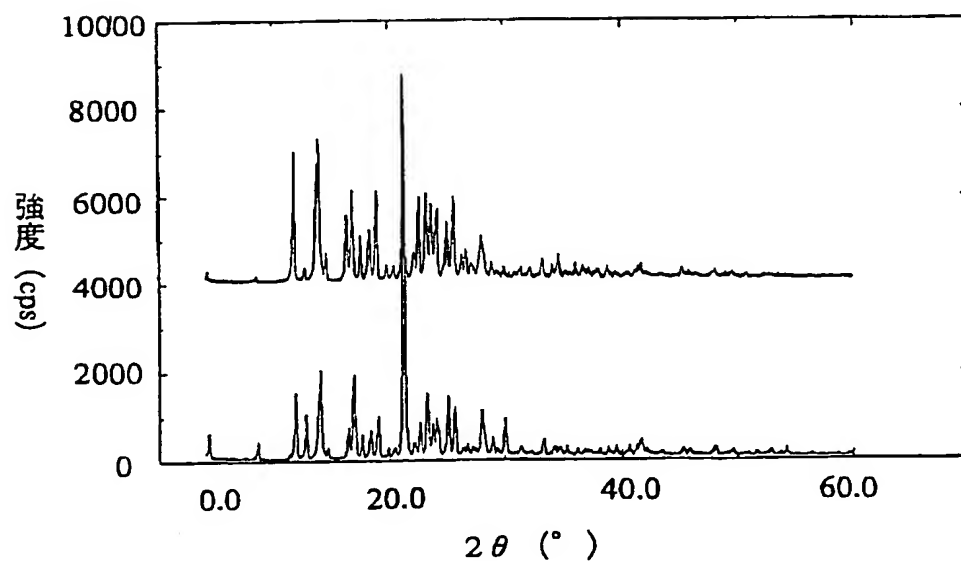
This Page Blank (uspto)

This Page Blank (uspto)

第 1 図

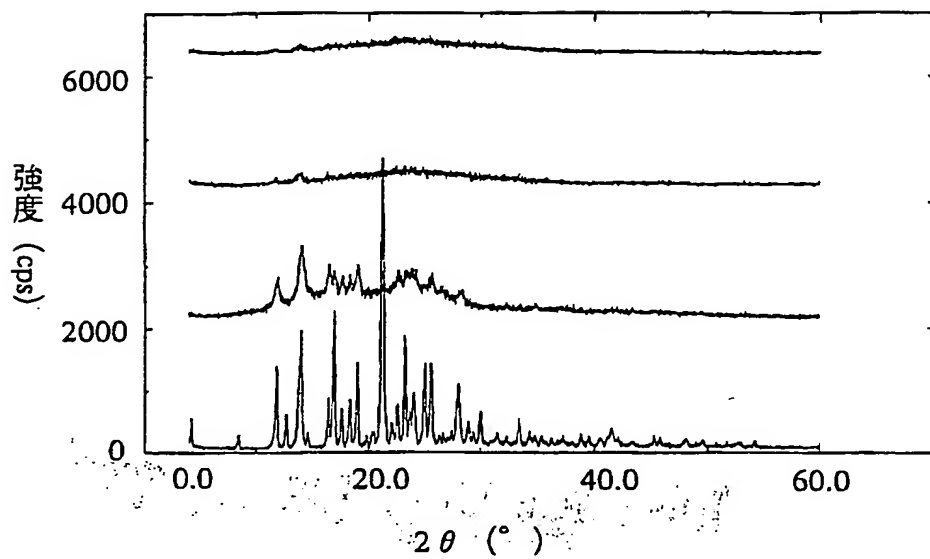


第 2 図

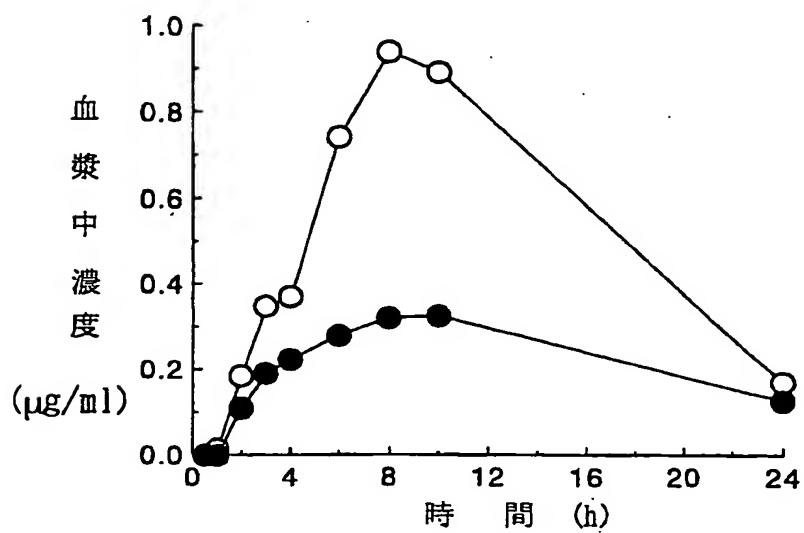


This Page Blank (uspto)

第 3 図



第 4 図



This Page Blank (uspto)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/02616

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07213/89, A61K31/4409, A61J3/02, A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07213/89, A61K31/4409, A61J3/02, A61P35/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A X	EP, 754682, A1 (NIPPON SHINYAKU CO., LTD.), 22 January, 1997 (22.01.97) & WO, 95/27699, A1 US, 5972976, A	1-3 4-6

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
10 August, 2000 (10.08.00)

Date of mailing of the international search report
22 August, 2000 (22.08.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

This Page Blank (uspto)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. ⁷ C07213/89, A61K31/4409, A61J3/02, A61P35/00		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. ⁷ C07213/89, A61K31/4409, A61J3/02, A61P35/00		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A X	EP, 754682, A1 (NIPPON SHINYAKU CO., LTD.,) 22. 1月. 1997 (22. 01. 97) &WO, 95/27699, A1 US, 5972976, A	1-3 4-6
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</p> <p>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献</p> <p>「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&」 同一パテントファミリー文献</p>		
国際調査を完了した日 10. 08. 00	国際調査報告の発送日 22.08.00	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 齋藤 恵 電話番号 03-3581-1101 内線 3490	4P 9164 

This Page Blank (uspto)